

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

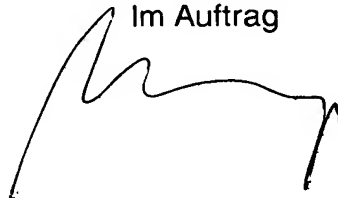


## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 102 38 114.3  
**Anmeldetag:** 21. August 2002  
**Anmelder/Inhaber:** BAYER AKTIENGESellschaft, Leverkusen/DE  
**Bezeichnung:** Optisch aktive Diamine und deren Anwendung in  
katalytischen Prozessen  
**IPC:** C 07 F, C 07 C

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 30. Mai 2003  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
**Der Präsident**  
Im Auftrag



Weihmayer

**Optisch aktive Diamine und deren Anwendung in katalytischen Prozessen**

Die Erfindung betrifft stereoisomerenangereicherte Diamine, Metallkomplexe ent-  
haltend diese Diamine sowie deren Anwendung in einem Verfahren zur asymme-  
trischen Reduktion von Ketonen unter Anwendung von Silanen wie insbesondere  
Polymethylhydrosiloxan als Reduktionsmittel.

Aufgrund der stetig wachsenden Bedeutung von stereoisomerenangereicherten Alko-  
holen als Feinchemikalien, Wirkstoffe in Agrochemikalien und Pharmazeutika oder  
deren Zwischenprodukte sowie Aromen und Riechstoffe hat die asymmetrische  
Reduktion von Ketonen technische Anwendung im industriellen Maßstab gefunden.

Dabei ist der Focus insbesondere auf die Entwicklung von Katalysatoren gerichtet,  
die bei hohen Stereoselektivitäten, hohe Ausbeuten und Umsatzraten ermöglichen.

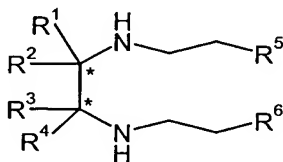
Aus US-Patent 5,227,538 und J. Am. Chem. Soc. 116 (1994), 11667 sind Verfahren  
bekannt, bei denen die asymmetrische Reduktion von Ketonen mit Silanen in Gegen-  
wart eines Titan-Komplexes mit optisch aktiven Liganden als Katalysator durchge-  
führt werden. Nachteil dieser Verfahren ist der hohe Preis der Katalysatoren bei  
hohem Bedarf, der im Bereich von 5 Mol- % bezogen auf das eingesetzte Keton  
beträgt.

Aus WO-A 99/50211, WO-A 99/12877 und J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 6158 sind  
Verfahren zur asymmetrischen Reduktion von Ketonen bekannt, in denen als  
preiswertes Reduktionsmittel Polymethylhydrosiloxan (PHMS) und als Katalysa-  
toren Metallhydride eingesetzt werden, die aus einem Metallsalz oder einem Metall-  
komplex durch ein Reduktionsmittel gebildet werden. Die asymmetrische Induktion  
erfolgt dabei durch stereoisomerenangereicherte, sekundäre 1,2-Diamine als  
Liganden. Ein Nachteil dieser Methode ist die Tatsache, dass die mit diesen Ver-  
fahren erzielten optischen Reinheiten der Alkohole mit 70 bis 80 % nur moderat sind.

Es bestand daher das Bedürfnis, weitere Katalysatoren und Liganden zu entwickeln, die die asymmetrische Reduktion von Ketonen mit guten Ausbeuten und guten optischen Reinheiten ermöglichen.

5

Es wurden nun Verbindungen der Formel (I) gefunden,



10 in der

\* stereogene Kohlenstoffatome markiert, die jeweils unabhängig voneinander R- oder S-konfiguriert sind, wobei jedoch Meso-Verbindungen ausgeschlossen sind

15

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, C<sub>4</sub>-C<sub>24</sub>-Aryl oder C<sub>5</sub>-C<sub>25</sub>-Arylalkyl stehen oder R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen mit der Ethylenbrücke für 1,2-(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl) stehen und

20

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> jeweils unabhängig voneinander für Reste stehen, die ausgewählt sind aus der Gruppe -COOR<sup>7</sup>, -CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -CN oder -PO(OR<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, wobei R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> jeweils für C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, C<sub>4</sub>-C<sub>24</sub>-Aryl oder C<sub>5</sub>-C<sub>25</sub>-Arylalkyl stehen oder NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> als Ganzes für einen cyclischen Aminorest mit insgesamt 4 bis 12 Kohlenstoffatomen steht.

25

Im Rahmen der Erfindung können alle oben stehenden und im Folgenden aufgeführten, allgemeinen oder in Vorzugsbereichen genannten Restdefinitionen, Parameter und Erläuterungen untereinander, also auch zwischen den jeweiligen Bereichen und Vorzugsbereichen in beliebiger Weise kombiniert werden.

Die Verbindungen der Formel (I) besitzen verschiedene Stereoisomere. Von der Erfindung sind sowohl die reinen Stereoisomere als auch beliebige Mischungen von Stereoisomeren wie zum Beispiel Racemate umfasst.

5

**Alkyl** bedeutet jeweils unabhängig einen geradkettigen, cyclischen, verzweigten oder unverzweigten Alkyl-Rest. Gleiches gilt für den nichtaromatischen Teil eines Aryl-alkyl-Restes.

10

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl steht beispielsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, sec.-Butyl und tert.-Butyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl darüberhinaus beispielsweise für n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, neo-Pentyl, 1-Ethylpropyl, cyclo-Hexyl, cyclo-Pentyl, n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl und n-Octyl, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl weiter darüber hinaus beispielsweise für Adamantyl, n-Nonyl, n-Decyl und n-Dodecyl.

20

**Aryl** bedeutet jeweils unabhängig einen heteroaromatischen Rest mit 4 bis 24 Gerüstkohlenstoffatomen, in denen keines, ein, zwei oder drei Gerüstkohlenstoffatome pro Cyclus, im gesamten Molekül mindestens jedoch ein Gerüstkohlenstoffatom, durch Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, substituiert sein können, vorzugsweise jedoch für einen carbocyclischen aromatischen Rest mit 6 bis 24 Gerüstkohlenstoffatomen.

25

Beispiele für carbocyclische aromatische Reste mit 6 bis 24 Gerüstkohlenstoffatomen sind zum Beispiel Phenyl, Naphtyl, Phenanthrenyl, Anthracenyl oder Fluorenyl, heteroaromatische Reste mit 4 bis 24 Gerüstkohlenstoffatomen in denen keines, ein, zwei oder drei Gerüstkohlenstoffatome pro Cyclus, im gesamten Molekül mindestens

30

jedoch ein Gerüstkohlenstoffatom, durch Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, substituiert sein können sind beispielsweise Pyridinyl, Benzofuranyl, Dibenzofuran-yl oder Chinolinyl.

- 5 Weiterhin kann der carbocyclische aromatische Rest oder heteroaromatische Rest mit bis zu fünf gleichen oder verschiedenen Substituenten pro Cyclus substituiert sein, die ausgewählt sind aus der Gruppe Chlor, Fluor, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkoxy, Di(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl)amino, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl), CON(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl), COO(C<sub>4</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl), CO(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl), C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub>-Arylalkyl oder Tri(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl)-siloxyl.
- 10

C<sub>4</sub>-C<sub>24</sub>-Aryl steht beispielsweise und bevorzugt für Phenyl, o-, p-, m-Tolyl, o-, p-, m-Anisyl, o-, p-, m-Fluorphenyl, o-, p-, m-Chlorphenyl, o-, p-, m-Trifluormethylphenyl, o-, p-, m-Nitrophenyl und 2-, 3- und 4-Pyridyl.

15

**Arylalkyl** bedeutet jeweils unabhängig einen geradkettigen, cyclischen, verzweigten oder unverzweigten Alkyl-Rest nach obiger Definition, der einfach, mehrfach oder vollständig durch Aryl-Reste gemäß obiger Definition substituiert sein kann.

- 20 C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub>-Arylalkyl steht beispielsweise und bevorzugt für Benzyl oder (R)- oder (S)-1-Phenylethyl.

Im Folgenden werden die bevorzugten Substitutionsmuster für Verbindungen der Formel (I) definiert:

25

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> stehen bevorzugt jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder C<sub>4</sub>-C<sub>24</sub>-Aryl oder R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen mit der Ethylenbrücke für 1,2-Cyclohexylen.

- 30 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> stehen besonders bevorzugt zusammen mit der Ethylenbrücke für 1,2-Dimethyl-1,2-ethylen, 1,2-Diphenyl-1,2-ethylen oder 1,2-Cyclohexylen, ganz be-

sonders bevorzugt für (R,R)- und (S,S)-1,2-Diphenyl-1,2-ethylen oder (R,R)- und (S,S)-1,2-Cyclohexylen.

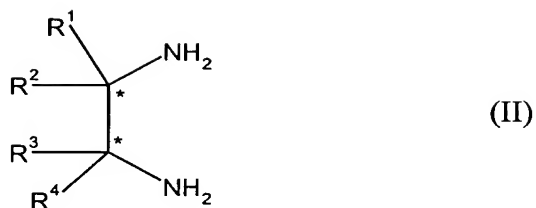
5  $R^5$  und  $R^6$  stehen bevorzugt jeweils unabhängig voneinander, besonders bevorzugt jeweils identisch für Reste die ausgewählt sind aus der Gruppe  $-\text{COOR}^7$ ,  $-\text{CONR}^8\text{R}^9$ ,  $-\text{CN}$  oder  $-\text{PO}(\text{OR}^{10})_2$ , wobei  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  und  $R^{10}$  jeweils für  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkyl oder  $\text{C}_4$ - $\text{C}_{24}$ -Aryl stehen.

10  $R^5$  und  $R^6$  ganz besonders bevorzugt für  $-\text{COOCH}_3$ ,  $-\text{COOC}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ,  $-\text{PO}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $-\text{PO}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$  und  $-\text{PO}(\text{OPhenyl})_2$ .

Als ganz besonders bevorzugte Verbindungen der Formel (I) seien genannt:

15 (1S,2S)- und (1R,2R)-Bis-[N-(2-dimethylphosphonato-ethyl)amino]-cyclohexan,  
 (1S,2S)- und (1R,2R)-Bis-[N-(2-diethylphosphonato-ethyl)amino]-cyclohexan,  
 (1S,2S)- und (1R,2R)-Bis-[N-(2-diphenylphosphonato-ethyl)amino]-cyclohexan,  
 (1S,2S)- und (1R,2R)-Bis-[N-(2-cyanoethyl)amino]-cyclohexan, (1S,2S)- und  
 (1R,2R)-Bis-[N-(2-carboxylethyl-ethyl)amino]-cyclohexan und (1S,2S)- und  
 (1R,2R)-Bis-[N-(2-carboxymethyl-ethyl)amino]-cyclohexan, (1S,2S)- und (1R,2R)-  
 20 Bis-[N-(2-dimethylphosphonato-ethyl)amino]-1,2-diphenylethan, (1S,2S)- und  
 (R,2R)-Bis-[N-(2-diethylphosphonato-ethyl)amino]-1,2-diphenylethan, (1S,2S)- und  
 (1R,2R)-Bis-[N-(2-diphenylphosphonato-ethyl)amino]-1,2-diphenylethan, (1S,2S)-  
 und (1R,2R)-Bis-[N-(2-cyanoethyl)amino]-1,2-diphenylethan, (1S,2S)- und (1R,2R)-  
 Bis-[N-(2-carboxyethyl-ethylamino)-1,2-diphenylethan, (1S,2S)- und (1R, 2R)-Bis-  
 25 [N-(2-carboxymethyl-ethyl)amino]-1,2-diphenylethan.

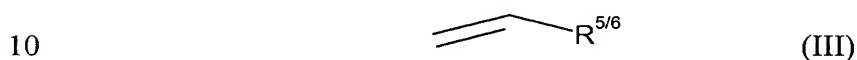
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel(I) können in an sich bekannter Weise (siehe WO-A 00/24751) beispielsweise durch Umsetzung von Aminen der Formel (II)



in der

- 5     \*, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die unter der Formel (I) genannten Bedeutungen einschließlich deren Vorzugsbereichen besitzen

mit Verbindungen der Formel (III)



in der

- 15     R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die unter der Formel (I) genannten Bedeutungen einschließlich deren Vorzugsbereichen besitzen

hergestellt werden.

- 20     Von der Erfindung sind weiterhin Katalysatoren umfasst, die Übergangsmetallkomplexe von Verbindungen der Formel (I) enthalten.

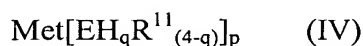
Vorzugsweise beträgt das Verhältnis von Übergangsmetall zu Verbindung der Formel (I) dabei 0,05 bis 2,0, besonders bevorzugt 0,1 bis 1,5 und ganz besonders bevorzugt 0,9 bis 1,1.

25

Übergangsmetallkomplexe von Verbindungen der Formel (I) sind bevorzugt Zink- und Cobalt-Komplexe von Verbindungen der Formel (I).

Besonders bevorzugte Übergangsmetallkomplexe von Verbindungen der Formel (I) sind solche, die durch Umsetzung von Zink- oder Kobalt-Halogeniden, Carbonaten, Cyanuraten, Isocyanaten, Sulfaten, Phosphaten, Nitraten, Carboxylaten oder Alkoxiden mit Verbindungen der Formel (I) erhältlich sind.

Solche Übergangsmetallkomplexe werden bevorzugt vor dem Einsatz als Katalysator mit einem Reduktionsmittel umgesetzt. Geeignete Reduktionsmittel sind beispielsweise oder Hydride von Alkali- und Erdalkalimetallen oder Aluminium-Wasserstoff- oder Bor-Wasserstoff-Verbindungen wie insbesondere solche der Formel (IV)



In der

15

Met für ein ein- oder zweiwertiges Metall wie vorzugsweise Zink, Lithium, Natrium oder Kalium und

E für Aluminium oder Bor und

20

$\text{R}^{11}$  für  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ -Alkyl und

q für 1, 2, 3 oder 4, bevorzugt für 4 oder 1 und

25

p für die Wertigkeit von Met steht.

Ganz besonders bevorzugte Reduktionsmittel sind  $\text{LiBH}_4$ ,  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ ,  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Li}[\text{BHEthyl}_3]$  und  $\text{Li}[\text{AlH}(\text{sek.-butyl})_3]$ ,  $\text{Na}[\text{AlH}_2(2\text{-methoxyethoxy})_2]$ , Natriumhydrid und Lithiumhydrid.

30



Die Menge des Reduktionsmittels wird vorzugsweise so gewählt, dass das molare Verhältnis von hydridischem Wasserstoff in den Reduktionsmitteln und dem Übergangsmetallkomplex 0,5 bis 5 beträgt. Größere Verhältnisse sind möglich aber unwirtschaftlich.

5

Weitere besonders bevorzugte Übergangsmetallkomplexe sind solche die durch Umsetzung von Verbindungen der Formel (I) mit Zinkverbindungen  $ZnY_2$  oder  $ZnYHal$  umgesetzt werden, wobei Y jeweils unabhängig für Wasserstoff,  $BH_4$  oder einen organischen Rest wie beispielsweise und bevorzugt  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl Phenyl steht und Hal für Brom, Chlor oder Iod steht.

10

Bevorzugte Zinkverbindungen  $ZnY_2$  sind Dimethylzink, Diethylzink, Dibutylzink, Diphenylzink und Zinkhydrid, Bevorzugte Zinkverbindungen  $ZnYHal$  beispielsweise Phenylzinkchlorid, Methylzinkchlorid und Ethylzinkchlorid.

15

Diese weiteren bevorzugten Übergangsmetallkomplexe können direkt als Katalysatoren verwendet werden.

20

Von der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur asymmetrischen Reduktion von Ketonen mit Silanen in Gegenwart von Katalysatoren umfasst, das dadurch gekennzeichnet ist, dass als Katalysatoren solche eingesetzt werden, die Übergangsmetallkomplexe von Verbindungen der Formel (I) enthalten.

25

Die für die Übergangsmetallkomplexe und für die Verbindungen der Formel (I) genannten Bedeutungen und einschließlich deren Vorzugsbereiche gelten dabei entsprechend.

30

Übergangsmetallkomplexe von Verbindungen der Formel (I) können entweder als isolierte Komplexe eingesetzt werden, oder in einer bevorzugten Verfahrensweise direkt im Reaktionsgemisch hergestellt werden.

Als Silane sind bevorzugt solche der Formel (V)



5 in der

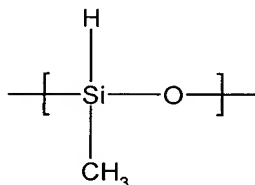
r eins, zwei oder drei ist

und

10

(s + t + u + v) = (4 - r) ist

oder Polymethylhydrosiloxan (PMHS) mit der wiederkehrenden Struktureinheit



15

Besonders bevorzugt sind  $\text{H}_2\text{Si}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl})_2$ ,  $\text{HSi}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkoxy})_3$ ,  $\text{H}_r\text{SiCl}_s(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl})_t$ ,  $\text{HSiPhenyl}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SiPhenyl}_2$ ,  $\text{H}_3\text{SiPhenyl}$  und PMHS, wobei PMHS noch weiter bevorzugt ist.

20

Die Menge des Katalysators wird vorteilhafterweise so gewählt, dass das molare Verhältnis von Übergangsmetall, bevorzugt Zink, zu eingesetztem Keton 0,001 bis 0,20, bevorzugt 0,01 bis 0,1 und besonders bevorzugt 0,01 bis 0,05 beträgt.

25

Die Reaktionstemperatur beträgt beispielsweise  $-20^\circ\text{C}$  bis  $120^\circ\text{C}$ , vorzugsweise 0 bis  $60^\circ\text{C}$ .

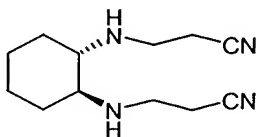
Die Reaktion kann mit oder ohne, vorzugsweise mit Lösungsmittel durchgeführt werden. Als Lösungsmittel können zum Beispiel Ether wie Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Ethylenglykoldimethylether oder Diisopropylether sowie aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe wie beispielsweise Cyclohexan,  
5 Toluol, n-Hexan, n-Heptan, Petrolether, Xylol oder Mesitylen verwendet werden.

Bevorzugte Ketone sind Arylketone wie insbesondere gegebenenfalls substituierte Acetophenone, Propiophenone oder Butyrophenone.

10 Auf erfindungsgemäße Weise werden stereoisomerenangereicherte Alkohole erhalten.

Die erfindungsgemäß herstellbaren stereoisomerenangereicherten Alkohole eignen sich insbesondere in einem Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln und Agro-  
15 chemikalien.

Der Vorteil der Erfindung liegt darin, dass Liganden und deren Übergangsmetallkomplexe zur Verfügung gestellt werden, die in einfacher Weise herstellbar sind und in der asymmetrischen Reduktion von Ketonen hohe Ausbeuten und Stereo-  
20 selektivitäten erlauben.

**Beispiele****Beispiel 1: Herstellung von 1S,2S-Bis-[N-(2-cyanoethyl)-amino]-cyclohexan**

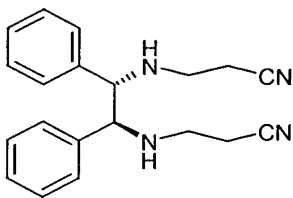
5

1,0 g 1S,2S-(+)-Diaminocyclohexan (8,8 mmol) werden bei Raumtemperatur in 10 ml Ethanol gelöst. Man fügt 1,24 ml Acrylnitril (1,0 g, 18,8 mmol) hinzu und rührt 72 h bei Raumtemperatur. Laut gaschromatographischer Analyse ist das Diaminocyclohexan vollständig umgesetzt worden. Nach Destillation des Alkohols verbleibt ein farbloses Öl (1,8 g), welches laut gaschromatographischer Analyse ein einheitliches Produkt darstellt (Reinheit > 98 %).

10

**Beispiel 2: Herstellung von 1S,2S-Bis-[N-(2-cyanoethyl)-amino]-1,2-diphenylethan**

15

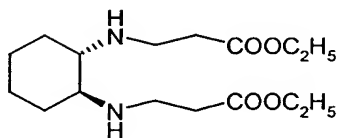


0,5 g 1S,2S-(-)-Diphenylethyldiamin (2,4 mmol) werden in 10 ml Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 0,32 ml Acrylnitril (4,9 mmol) wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit werden noch weitere 0,1 ml Acrylnitril (0,08 g, 1,5 mmol) zugegeben und weitere 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und das verbleibende Öl mit 5 ml Ether versetzt. Der ausgefallene Feststoff (0,46 g) wird abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt besitzt aufgrund einer gaschromatographischen Analyse eine Reinheit von 99 %.

20

25

**Beispiel 3: Herstellung von 1S,2S-Bis-[N-(2-Carboxylethyl-ethyl)-amino]-cyclohexan**



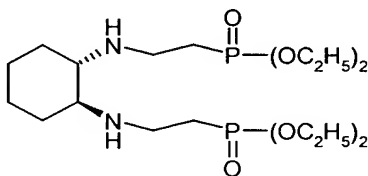
5

Es werden 1.0 g 1S,2S-(-)-Diaminocyclohexan (8.8 mmol) in 50 ml Ethanol gelöst, danach werden 2.0 ml Acrylsäureethylester (1.84 g, 18.4 mmol) zugegeben. Der Ansatz wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt, laut gaschromatographischer Analyse ist das Edukt vollständig umgesetzt worden. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man 2,8 g eines farblosen Öls, welches nach gaschromatographischer Analyse eine Reinheit von 96 % besitzt.

10

**Beispiel 4: Herstellung von 1S,2S-Bis-[N-(2-diethylphosphonato-ethyl)-amino]-cyclohexan**

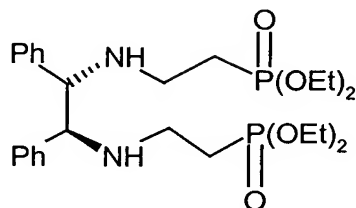
15



Es werden 1.0 g 1S,2S-(-)-Diaminocyclohexan (8.8 mmol) in 10 ml Ethanol gelöst, danach werden 2.7 ml Vinylphosphonsäurediethylester (2.9 g, 17.5 mmol) zugegeben. Der Ansatz wird 27 h bei Rückflusstemperatur gerührt, laut gaschromatographischer Analyse ist das Edukt vollständig umgesetzt worden. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man 3,9 g eines farblosen Öls, welches nach gaschromatographischer Analyse eine Reinheit von 90 % besitzt.

20

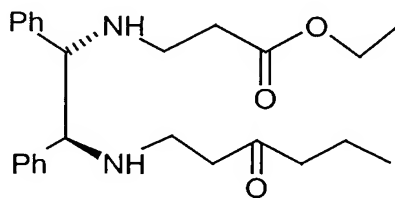
**Beispiel 5: Herstellung von 1b, 2S-Bis-[N-(2-diethylphosphonato-ethyl)-amino]-1,2-diphenylethan**



- 5 2,0 g 1S,2S-Diphenylethylendiamin (9,4 mmol) werden in 50 ml Ethanol vorgelegt, danach werden 3,2 ml Vinylphosphonsäurediethylester (20,7 mmol) zugegeben und die Mischung 72 h auf Rückflusstemperatur erhitzt. Das Ethanol wird abdestilliert und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert. Elution mit Essigsäure-ethylester/Methanol (5:2) ergibt 2,5 g Rohprodukt, welches noch Vinyl-
- 10 phosphonsäureester enthält. Dieses Material wird bei 60-90°C und 0,1 mbar im Kugelrohr abdestilliert. Der Rückstand enthält sauberen Liganden (<sup>1</sup>H-NMR).

**Beispiel 6: Herstellung von 1S,2S-Bis-[N-(2-Carboxyethyl-ethyl)-amino]-1,2-diphenylethan**

15



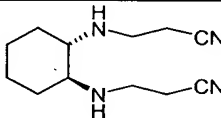
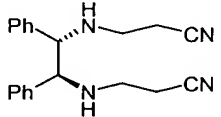
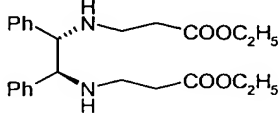
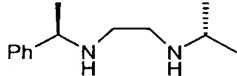
- 2,0 g 1S,2S-Diphenylethylendiamin (9,4 mmol) werden in 50 ml Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 2,2 ml Acrylsäureethylester (20,7 mmol) wird die Mischung 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Ethanol und überschüssiger Acrylester werden im Vakuum abdestilliert. Als Rückstand verbleibt der gewünschte Ligand als einheitliche Verbindung.
- 20

**Beispiele 7 bis 10****Asymmetrische Reduktion von Propiophenon**

Ein Rollrandgefäß mit Septumverschluss wird evakuiert und mit Argon gefüllt. Dann werden 0,23 mmol eines chiralen Liganden der Beispiele 1-6 eingewogen, in 0,7 ml Toluol gelöst und 0,21 ml einer 1,1M Lösung von Diethylzink in Toluol (0,23 mmol) zugegeben. Man lässt 10 min bei Raumtemperatur rühren, um den Komplex aus der Zinkverbindung und dem Liganden zu bilden. Danach gibt man 1,5 ml Propiophenon (1,51 g, 11,3 mmol) und 0,90 g Polymethylhydrosiloxan (PMHS, 13,2 mmol) zum Reaktionsgemisch und lässt 23 h bei 30°C rühren.

Für die analytische Untersuchung werden 0,05 ml des Reaktionsgemisches vorsichtig auf 1,5 ml einer 45 %igen wässrigen KOH getropft. Man gibt 4 ml Toluol hinzu und extrahiert das Reaktionsprodukt in die organische Phase. Nach Abtrennen der organischen Phase und Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  wird eine gaschromatographische Analyse auf einer chiralen Säule vom Typ Chirasil® durchgeführt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt.

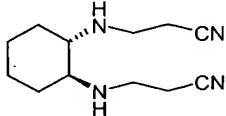
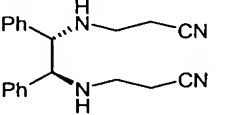
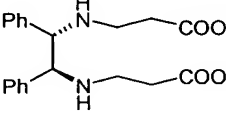
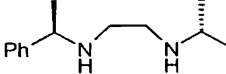
Beispiel	Ligand	Umsatz (%)	% ee
7		68	82
8		58	82
9		78	83
10 (nicht erfindungsgemäß)		63	80

**Beispiele 11 bis 14****Asymmetrische Reduktion von Isobutyrophenon**

Ein Rollrandgefäß mit Septumverschluss wird evakuiert und mit Argon gefüllt. Dann werden 0,20 mmol eines chiralen Liganden der Beispiele 1-6 eingewogen, in 0,62 ml Toluol gelöst und 0,185 ml einer 1,1M Lösung von Diethylzink in Toluol (0,20 mmol) zugegeben. Man lässt 10 min bei Raumtemperatur rühren, um den Komplex aus der Zinkverbindung und dem Liganden zu bilden. Danach gibt man 1,5 ml Isobutyrophenon (1,48 g, 10.0 mmol) und 0,80 g Polymethylhydrosiloxan (PMHS, 12,3 mmol) zum Reaktionsgemisch und lässt 23,5 h bei 30°C rühren.

Für die analytische Untersuchung werden 0,05 ml des Reaktionsgemisches vorsichtig auf 1,5 ml einer 45 %igen wässrigen KOH getropft. Man gibt 4 ml Toluol hinzu und extrahiert das Reaktionsprodukt in die organische Phase. Nach Abtrennen der organischen Phase und Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  wird eine gaschromatographische Analyse auf einer chiralen vom Typ Chirasil® Säule durchgeführt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Beispiel	Ligand	Umsatz (%)	% ee
11		64	83
12		50	86
13		63	89
14 (nicht erfingungsgemäß)		61	81

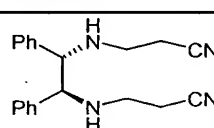
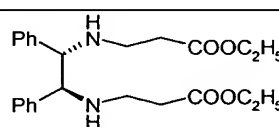
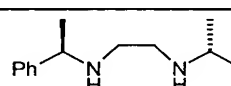


**Beispiele 15-17****Asymmetrische Reduktion von 2-Bromacetophenon**

Ein Rollrandgefäß mit Septumverschluss wird evakuiert und mit Argon gefüllt. Dann werden 0,20 mmol eines chiralen Liganden der Beispiele 1-6 eingewogen, in 0,7 ml Toluol gelöst und 0,21 ml einer 1,1M Lösung von Diethylzink in Toluol (0,20 mmol) zugegeben. Man lässt 10 min bei Raumtemperatur rühren, um den Komplex aus der Zinkverbindung und dem Liganden zu bilden. Danach gibt man 1,52 ml 2-Bromacetophenon (2,2 g, 11,3 mmol) und 0,90 g Polymethylhydrosiloxan (PMHS, 13.2 mmol) zum Reaktionsgemisch und lässt 23 h bei 30°C rühren.

Für die analytische Untersuchung werden 0,05 ml des Reaktionsgemisches vorsichtig auf 1,5 ml einer 45 %igen wässrigen KOH getropft. Man gibt 4 ml Toluol hinzu und extrahiert das Reaktionsprodukt in die organische Phase. Nach Abtrennen der organischen Phase und Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  wird eine gaschromatographische Analyse auf einer chiralen Säule vom Typ Chirasil® durchgeführt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt.

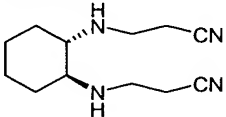
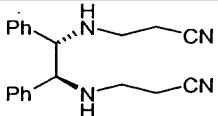
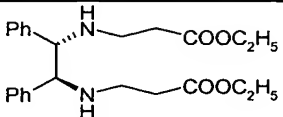
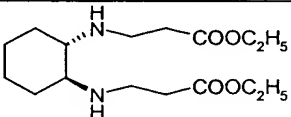
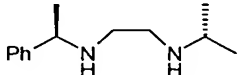
Beispiel	Ligand	Umsatz (%)	% ee
15		65	76
16		76	75
17 (nicht erfindungsgemäß)		73	71

**Beispiele 18 bis 22****Asymmetrische Reduktion von 2-Methylacetophenon**

Ein Rollrandgefäß mit Septumverschluss wird evakuiert und mit Argon gefüllt. Dann werden 0,20 mmol eines chiralen Liganden der Beispiele 1-6 eingewogen, in 0,62 ml Toluol gelöst und 0,185 ml einer 1,1M Lösung von Diethylzink in Toluol (0,20 mmol) zugegeben. Man lässt 10 min bei Raumtemperatur rühren, um den Komplex aus der Zinkverbindung und dem Liganden zu bilden. Danach gibt man 1,31 ml 2-Methylacetophenon (1,34 g, 10,0 mmol) und 0,80 g Polymethylhydrosiloxan (PMHS, 11,8 mmol) zum Reaktionsgemisch und lässt 22 h bei 30°C rühren.

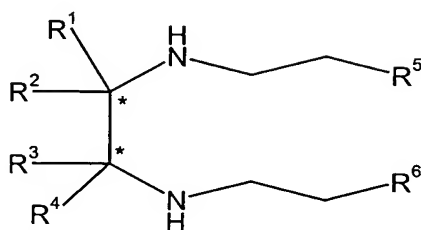
Für die analytische Untersuchung werden 0,05 ml des Reaktionsgemisches vorsichtig auf 1,5 ml einer 45 %igen wässrigen KOH getropft. Man gibt 4 ml Toluol hinzu und extrahiert das Reaktionsprodukt in die organische Phase. Nach Abtrennen der organischen Phase und Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  wird eine gaschromatographische Analyse auf einer chiralen Säule vom Typ Chirasil® durchgeführt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt.

Beispiel	Ligand	Umsatz (%)	% ee
18		85	57
19		72	60
20		72	72
21		82	61
22 (nicht erfindungsgemäß)		83	28

**Patentansprüche**

## 1. Verbindungen der Formel (I),



in der

\* stereogene Kohlenstoffatome markiert, die jeweils unabhängig voneinander R- oder S-konfiguriert sind wobei jedoch Meso-Formen ausgeschlossen sind und

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_{12}$ -Alkyl,  $C_4$ - $C_{24}$ -Aryl oder  $C_5$ - $C_{25}$ -Arylalkyl stehen oder  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  zusammen mit der Ethylenbrücke für 1,2-( $C_5$ - $C_8$ -Cycloalkyl) stehen und

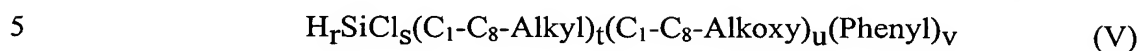
$R^5$  und  $R^6$  jeweils unabhängig voneinander für Reste stehen, die ausgewählt sind aus der Gruppe  $-\text{COOR}^7$ ,  $-\text{CONR}^8\text{R}^9$ ,  $-\text{CN}$  oder  $-\text{PO}(\text{OR}^{10})_2$ , wobei  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  und  $R^{10}$  jeweils für  $C_1$ - $C_{12}$ -Alkyl,  $C_4$ - $C_{24}$ -Aryl oder  $C_5$ - $C_{25}$ -Arylalkyl stehen oder  $\text{NR}^8\text{R}^9$  als Ganzes für einen cyclischen Aminorest mit insgesamt 4 bis 12 Kohlenstoffatomen steht.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl oder  $C_4$ - $C_{24}$ -Aryl steht oder  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  zusammen mit der Ethylenbrücke für 1,2-Cyclohexylen stehen.

3. Verbindungen gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  zusammen mit der Ethylenbrücke für (R,R)- und (S,S)-1,2-Diphenyl-1,2-ethylen oder (R,R)- und (S,S)-1,2-Cyclohexylen stehen.
4. Verbindungen gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^5$  und  $R^6$  stehen jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe  $-\text{COOR}^7$ ,  $-\text{CONR}^8\text{R}^9$ ,  $-\text{CN}$  oder  $-\text{PO}(\text{OR}^{10})_2$ , wobei  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  und  $R^{10}$  jeweils für  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkyl oder  $\text{C}_4$ - $\text{C}_{24}$ -Aryl stehen.
5. (1S,2S)- und (1R,2R)-Bis-[N-(2-dimethylphosphonato-ethyl)amino]-cyclohexan, (1S,2S)- und (1R,2R)-Bis-[N-(2-diethylphosphonato-ethyl)amino]-cyclohexan, (1S,2S)- und (1R,2R)-Bis-[N-(2-diphenylphosphonato-ethyl)amino]-cyclohexan, (1S,2S)- und (1R,2R)-Bis-[N-(2-cyanoethyl)amino]-cyclohexan, (1S,2S)- und (1R,2R)-Bis-[N-(2-carboxylethyl-ethyl)amino]-cyclohexan und (1S,2S)- und (1R,2R)-Bis-[N-(2-carboxymethyl-ethyl)amino]-cyclohexan, (1S,2S)- und (1R,2R)-Bis-[N-(2-dimethylphosphonato-ethyl)amino]-1,2-diphenylethan, (1S,2S)- und (1R,2R)-Bis-[N-(2-diethylphosphonato-ethyl)amino]-1,2-diphenylethan, (1S,2S)- und (1R,2R)-Bis-[N-(2-diphenylphosphonato-ethyl)amino]-1,2-diphenylethan, (1S,2S)- und (1R,2R)-Bis-[N-(2-cyanoethyl)amino]-1,2-diphenylethan, (1S,2S)- und (1R,2R)-Bis-[N-(2-carboxyethyl-ethylamino)-1,2-diphenylethan, (1S,2S)- und (1R, 2R)-Bis-[N-(2-carboxymethyl-ethyl)amino]-1,2-diphenylethan.
6. Übergangsmetallkomplexe von Verbindungen gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5.

7. Übergangsmetallkomplexe gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Verhältnis von Übergangsmetall zu Verbindung der Formel (I) 0,5 bis 1,5 beträgt.
- 5 8. Übergangsmetallkomplexe gemäß mindestens einem der Ansprüche 6 und 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen Zink- und Cobalt-Komplexe sind.
- 10 9. Übergangsmetallkomplexe gemäß mindestens einem der Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Übergangsmetallkomplexe durch Umsetzung von Zink- oder Kobalt-Halogeniden, Carbonaten, Cyanuraten, Isocyanaten, Sulfaten, Phosphaten, Nitraten, Carboxylaten oder Alkoxiden mit Verbindungen gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 erhältlich sind.
- 15 10. Übergangsmetallkomplexe gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass weiterhin die Umsetzung mit einem Reduktionsmittel erfolgt.
- 20 11. Übergangsmetallkomplexe gemäß mindestens einem der Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Übergangsmetallkomplexe durch Umsetzung von Zinkverbindungen  $ZnY_2$  oder  $ZnYHal$ , wobei Y jeweils unabhängig für Wasserstoff,  $BH_4$  oder einen organischen Rest und Hal für Brom, Chlor oder Iod steht, mit Verbindungen gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 umgesetzt werden.
- 25 12. Katalysatoren enthaltend Übergangsmetallkomplexe gemäß mindestens einem der Ansprüche 6 bis 11.
- 30 13. Verfahren zur asymmetrischen Reduktion von Ketonen mit Silanen in Gegenwart von Katalysatoren, dadurch gekennzeichnet, dass als Katalysatoren solche gemäß Anspruch 12 eingesetzt werden.

14. Verfahren gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass als Silane solche der Formel (V),



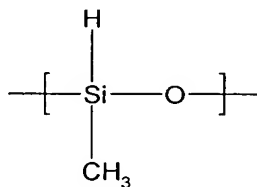
in der

r eins, zwei oder drei ist

und

$$(s + t + u + v) = (4 - r) \text{ ist}$$

- 15 oder Polymethylhydrosiloxan (PMHS) mit der wiederkehrenden Struktureinheit



- 20 verwendet werden.

15. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 13 und 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Menge des Katalysators so gewählt wird, dass das molare Verhältnis von Übergangsmetall zu eingesetztem Keton 0,01 bis 0,20 beträgt.

25

16. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 13 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass als Ketone Arylketone eingesetzt werden.

17. Verwendung von stereoisomerenangereicherten Alkoholen, die nach einem Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 13 bis 16 hergestellt wurden, in einem Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln und Agrochemikalien.
- 5

**Optisch aktive Diamine und deren Anwendung in katalytischen Prozessen**

**Z u s a m m e n f a s s u n g**

Die Erfindung betrifft stereoisomerenangereicherte Diamine, Metallkomplexe enthaltend diese Diamine sowie deren Anwendung in einem Verfahren zur asymmetrischen Reduktion von Ketonen unter Anwendung von Silanen wie insbesondere Polymethylhydrosiloxan als Reduktionsmittel.